



## 光導波路型マイクロフィニティセンサの構築

|        |   |
|--------|---|
| 著者     | 内山田 健   |
| year   | 2018  |
| 学位授与大学 | 筑波大学 (University of Tsukuba)  |
| 学位授与年度 | 2018  |
| 報告番号   | 12102甲第8757号  |
| URL    | <a href="http://hdl.handle.net/2241/00153868">http://hdl.handle.net/2241/00153868</a> |

|               |                       |        |       |
|---------------|-----------------------|--------|-------|
| 氏 名           | 内山田 健                 |        |       |
| 学 位 の 種 類     | 博 士 ( 工 学 )           |        |       |
| 学 位 記 番 号     | 博 甲 第 8757 号          |        |       |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 30年 4月 30日         |        |       |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当          |        |       |
| 審 査 研 究 科     | 数理物質科学研究科             |        |       |
| 学 位 論 文 題 目   | 光導波路型マイクロアフィニティセンサの構築 |        |       |
| 主 査           | 筑波大学教授                | 博士(工学) | 鈴木 博章 |
| 副 査           | 筑波大学教授                | 理学博士   | 中村 潤児 |
| 副 査           | 筑波大学教授                | 工学博士   | 伊藤 雅英 |
| 副 査           | 筑波大学教授                | 博士(学術) | 都倉 康弘 |
| 副 査           | 筑波大学教授                | 博士(工学) | 末益 崇  |

## 論 文 の 要 旨

この論文では、フォトニクス技術を応用した新規バイオセンシングデバイスについて述べている。

第1章では、この研究の背景について述べている。微小高感度バイオセンシングデバイスの開発動向について述べた後、光学的原理に基づくバイオセンサ、特に光干渉計型バイオセンサの特徴と有用性について述べている。また、これらのセンサで分子認識を行うための新しい試みとして分子鑄型ポリマーを取り上げ、その特徴と有用性について述べている。これらを受け、本研究の目的について述べている。

第2章では、光方向性結合器(DC)型センサについて述べている。まず、光導波路および光方向性結合器の理論および設計に使用したシミュレーション手法(BPM、FDTD、FEM)の原理について述べている。このうち、FEM法を用いてネガ型フォトレジスト(SU-8)で形成される導波路の単一モード条件について、BPM法を用いてDCのギャップ間隔および上部クラッドの屈折率と結合長の関係についてシミュレーションを行い、DCセンサを設計している。一方、電子線描画により、誤差4%以下でDCセンサを作製している。これと微小流路を組み合わせ、水とエタノールを流すことで、上部クラッド屈折率の変化を測定している。さらに、DCセンサ表面にビオチンを修飾し、ストレプトアビジンの検出を試みている。ストレプトアビジンの検出限界は24.9 µg/mlであったことを述べている。

第3章では、抗体に代わる分子識別素子として分子鑄型ポリマー(MIP)を窒化シリコン(SiN)導波路で構成されるDCセンサ表面に修飾し、タンパク質を検出する試みについて述べている。まず、FEM法でSiN導波路の単一モード条件、BPM法でDCギャップ間隔とMIPの膜厚および

屈折率と結合長との関係を計算し、SiN DC センサを設計するとともに、MIP 膜厚を決定したことを述べている。また、タンパク質の濃度と結合長変化量に直線的な関係があることを示している。一方、実験による評価を行うために、電子線描画装置と反応性イオンエッチングにより SiN DC センサを作製している。さらに、ATRP-AGET 法により、ヒト血清アルブミン(HSA)を鋳型分子とする MIP、NIP、MPC ポリマー薄膜を DC センサ表面に成膜している。さらに、HSA と構造の近い牛血清アルブミン(BSA)を MIP、NIP、MPC ポリマー薄膜を修飾した DC センサも作製し、MIP-DC センサでのみ HSA に対する結合長変化を観測している。また、分子量およびアミノ酸配列が近い BSA については応答が認められなかったことを述べている。以上のことから、MIP-DC センサで得られたシグナルがタンパク質の非特異吸着によるものではなく、MIP の吸着孔が機能したことによるものと結論付けている。ここではさらに HSA の繰り返し測定を行ない、測定値の変動係数が 3.4%に抑えられたこと、および HSA の検出限界が 62.9  $\mu\text{g/ml}$  であったことを述べている。

第4章では、2 モードマルチモード干渉計(MMI)をベースとしたエアホール導波路(AHW)型センサについて述べている。FDTD 法により、エアホールの配列と透過率の関係およびセンサ表面吸着と結合長の関係を計算し、AHW センサを設計している。第3章で述べた DC センサと比較して、分子の表面吸着に対する感度が 7.6 倍に改善されたことを述べている。また、感度の膜厚依存性と選択性についても調べている。その結果、膜厚が HSA の全長以上であれば、膜厚が薄いほど感度が高いこと、BSA に対しては応答が認められなかったことを示している。最後に、検出限界が 20.4  $\mu\text{g/ml}$  であることを述べ、これが HSA の診断には十分な検出限界であることを述べている。

第5章では、以上の内容を総括している。

## 審 査 の 要 旨

〔批評〕

本研究で述べている各種センサでは、ポリマーおよび SiN の導波路を用いて分子認識素子による経信号変換を行うトランスデューサが構築されている。光方向性結合器(DC)から始め、高感度化を目指してエアホール導波路(AHW)の利用も試みている。これらを用いたセンシングでは、誘電率変化を検出することになるが、実際にデバイスを作製し、これらに独特な検出手法を用いて、どの程度の検出限界が実現されるかを示したことは意義がある。

一方、分子認識素子として、分子鋳型ポリマー(MIP)を用いることも試みている。分子鋳型ポリマーをこの種のフォトニックセンサに用いた例としてはこの研究が初めてであるが、この点において評価できる。MIP を修飾したセンサの研究は神戸大学工学研究科の竹内俊文教授との共同で行ったが、MIP が人工的に作られたものであることを考えると、その分子識別能力は驚くべきものである。今後、センサへの MIP の利用が進むものと思われる。

以上の研究成果は今後のフォトニックセンサ開発の基盤となりうるものであり、これらをまとめた本論文は博士論文として高く評価できる。

〔最終試験結果〕

平成30年3月12日、数理物質科学研究科学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。